

DERLEME / REVIEW

Otoimmün Tiroid Hastalıklarında D Vitamininin Rolü*The Role Of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases*Yeşim ÖZTEKİN¹ , Aylin AYZAZ² ¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Geliş tarihi/Received: 27.04.2021

Kabul tarihi/Accepted: 14.12.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yeşim ÖZTEKİN, Arş. Gör.

Emek Cad. Zümrütevler mah. Seyrantepe Sitesi

A8/34 34852 Maltepe-İstanbul

E-posta: ysmoztkn@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6179-8720

Aylin AYZAZ, Prof. Dr.

ORCID: 0000-0002-3543-7881

Öz

Otoimmünite, immün sistemi hücrelerinin vücudun kendi hücrelerini tanınması ve kendi hücrelerine karşı tolerans geliştirerek ayırt edebilmesine dayanmaktadır. Bu durum immün self tolerans olarak da bilinmektedir. Son yıllarda genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistem hücrelerinde self toleransın azalmasına bağlı olarak kronik otoimmün hastalıkların prevalansında artış görülmektedir. D vitamini ise sterol türevi bir vitamin olup ilk olarak kemik ve iskelet sağlığında rol alan bir vitamin olarak tanımlanmıştır. D vitamini fonksiyonlarını vücutta vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir. Yapılan araştırmalarda iskelet sistemi dışında sinir sistemi, immün sistem ve endokrin sistemdeki bazı doku ve organ hücrelerinde de D vitamini reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiş ve böylece iskelet sistemi dışındaki rolleri öne çıkmıştır. Bu nedenle eksikliği vücutta çeşitli doku ve organların sağlıklı işleyişini etkilemektedir. Özellikle immün sistem hücrelerinde ve endokrin organ hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin bulunması D vitamini eksikliğinin otoimmün endokrin hastalıklarda potansiyel rolünü güçlendirmiştir. Otoimmün endokrin hastalıkların başında tiroid bezinin otoimmün hastalıkları gelmektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) arasında Hashimoto tiroidit (HT), Graves hastalığı (GH) ve postpartum tiroidit (PPT) en yaygın türleridir. D vitamininin otoimmün tiroiditlerde rolü henüz tam olarak aydınlatılmasa da immün ve immün sistem dışı bazı rolleri ile otoimmün tiroid hastalıklarında olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca D vitamininin eksiklik ve/veya yetersizlik düzeylerinin hastalık klinik tablosunu olumsuz etkileyebileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu derleme makalede D vitamininin otoimmün tiroid hastalıklarında etkilediği mekanizmalar ile bazı otoimmün tiroid hastalıklarla ilişkisi güncel yaklaşımlara göre değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, otoimmün tiroidit, hashimoto tiroidit, graves hastalığı, postpartum tiroidit.

Abstract

Autoimmunity is the ability of immune system cells to recognize body's own cells by developing immun tolerance. This situation is also known as immune self-tolerance. In recent years, an increase has been observed in prevalence of autoimmune diseases due to the decrease in self-tolerance of immune system cells. Vitamin D, is a sterol-derived vitamin and was first defined with its role in bone and skeletal health. It acts as by binding to vitamin D receptors(VDR) in the body. Studies have shown that vitamin D receptors are involved in cells in the nervous system, immune system, and endocrine system as well as skeletal system. Therefore, vitamin D deficiency affects healthy functioning of several systems in body. The presence of vitamin D receptors, especially in immune system cells and endocrine cells, has strengthened role of vitamin D deficiency in autoimmune endocrine diseases. Autoimmune thyroid diseases (AITD) are among autoimmune endocrine diseases. Hashimoto thyroiditis (HT), Graves' disease (GD), postpartum thyroiditis (PPT) are common autoimmune thyroid diseases. Although the role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases has not been fully elucidated yet, there are studies showing that it may have positive effects in autoimmune thyroiditis' with its roles on immune and non-immune system. Additionally, it has been indicated that vitamin D deficiency and/or insufficiency may adversely affect the clinical progression of AITD. In this review article, the mechanisms that vitamin D affects in autoimmune thyroid diseases and its relationship with some autoimmune thyroid diseases were evaluated according to current approaches.

Keywords: Vitamin D, autoimmune thyroiditis, hashimoto thyroiditis, graves' disease, postpartum thyroiditis.

1. Giriş

D vitamini sterol türevi vitamin olup vücutta D vitamini reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir. D vitamini reseptörlerinin (VDR) kas ve iskelet sistemi dışında böbrek, karaciğer, tiroid hücreleri ile sinir sistemi ve immün sistem hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle adaptif ve doğuştan gelen immün sistem hücrelerinde VDR'nin bulunması ile D vitamininin immün sistem cevabının regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (1). Son yıllarda otoimmün tiroid hastalıklarının prevalansında artış olduğu belirlenmiştir. Bunlar arasında Hashimoto tiroidit (HT), graves hastalığı (GH), postpartum tiroidit (PPT) en yüksek prevalansa sahiptir. Bu hastalıklarda immün hücreler tarafından tiroid peroksidaz enzimi, tiroid stimüle edici hormon reseptörleri ve tiroglobulinin biri veya birkaçına karşı otoantikörler üretildiği gözlenmiştir (2). Farklı bölgelerde değişmekle beraber otoimmün tiroid hastalıkları prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu ve tüm popülasyonda ise ortalama %5 olduğu tahmin edilmektedir (3). Otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar, gözlemsel ve klinik müdahale çalışmalarında D vitamini yetersizlik ve eksiklik düzeyleri ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (4-7). Bu derleme makalede D vitamininin otoimmün tiroid hastalıklarında etkilediği mekanizmalar ile bazı otoimmün tiroid hastalıklarla ilişkisinin güncel yaklaşımlara göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.1. Vücutta D Vitamini Sentezi

D vitamini vücutta deri altında ultraviyole ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Ergokalsiferol bitkisel formu olup D2 olarak da bilinir, kolekalsiferol ise D3 formu olup, hayvansal kaynaklarda az miktarda bulunmaktadır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 7-dehidrokolesterol hidroksile olup 25-hidroksivitamin D (kalsidiol)'ye dönüşür. İkinci hidroksillenme böbrekte 1- α hidroksilaz enzimi ile gerçekleşir ve 1,25dihidroksivitamin D (kalsitriol) sentezlenir (8). CYP27B1 geni ve paratiroid hormonu D vitamini sentezini etkileyen diğer faktörlerdir. CYP27B1 geni 1- α hidroksilaz enziminin kodlanmasından sorumludur (9). Paratiroid hormonu (PTH) 1- α hidroksilaz enziminin aktivitesini uyarır, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) ise CYP27B1 aktivitesini inhibe etmektedir (10). Sonuçta D vitamini düzeylerinin regülasyonuna paratiroid hormonu önemli katkıda bulunur. D vitamini güneş ışığına maruziyet ile vücutta sentezlenebildiğinden temel kaynağı Güneş ışığı (%90) olarak kabul edilir. Besinlerle (~%10) D vitamini alımı az olmakla beraber morina, somon, uskumru gibi yağlı balıklar ve D vitamini ile zenginleştirilmiş ürünler sınırlı miktarda D vitamini içermektedir (9). Günlük D vitamini alım önerileri RDA'ya göre 0-12 ay arası bebeklerde günlük 400 IU, 12-70 yaş arası 600 IU, 70 yaş üstü bireylerde ise 800 IU olarak belirlenmiştir. Ancak bu alım önerileri gebelik, laktasyon dönemleri, intestinal emilim bozuklukları veya klinik diğer tablolarda değişmektedir (11). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin

2020 yılında yayınladığı Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması kılavuzuna göre yetişkin bireylerde serum 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 1'de verilmiştir(12).

1.2. D Vitamininin Otoimmün Tiroid Hastalıklarda (OİTH) Etkilediği Mekanizmalar

1.2.1. D Vitamini ve İmmün Modülasyon

D vitamini reseptörlerinin T, B lenfositleri, makrofajlar ve dentrik hücrelerde bulunması bu hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve fonksiyonlarında rol oynar (1). D vitamini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla doğuştan gelen doğal immün sistemi ve sonradan kazanılan adaptif immün sistemin işleyişini etkiler. Doğal immün sistemdeki mekanizmalardan biri D vitamininin patojenlere karşı fagosit aktivasyonunu artırmasıdır. Böylece immün hücrelerin doğrudan antijenlere yönelik kemotaksis ve fagositoz yeteneğini artırır. D vitamini eksikliği görülen farelere D vitamini desteğinin verilmesi sonucunda monositlerin makrofajlara farklılaşması ve immün aktivasyonun arttığı belirlenmiştir (13). Ayrıca doğal immün sistemi hücrelerinde D vitamini reseptörlerine bağlanarak monosit ve makrofajlardan antimikrobiyal nitelikteki defensin- β 2 ve katelisidin antimikrobiyal peptid (cAMP) üretimini artırmaktadır (14). Doğal immün sistemine ek olarak adaptif immün sistemi hücreleri otoimmün mekanizmada daha fazla görev almaktadır. Otoimmünite, bağışıklık sistemi hücrelerinin vücutun kendi hücrelerini tanıması ve kendi hücrelerine karşı tolerans geliştirerek onları antijenik nitelikteki moleküllerden ayırt edebilmesine dayanmaktadır. Aynı zamanda immün self tolerans olarak da adlandırılmaktadır. Self tolerans doku ve organların sağlıklı işleyişi için gereklidir (15). D vitaminin adaptif immün sisteminde self tolerans sağlayan immün yolları aktive ettiği belirtilmektedir (16). Ek olarak, Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) proinflatuar sitokinlerinin üretimini baskılar. Ayrıca adaptif immün sisteminde T ve B lenfositlerinin bazı alt türlerinin özellikle otoimmün cevapta rol aldığı belirlenmiştir. T-helper (Th) ve T-regülatör (Treg) hücreleri ile antijen sunan hücreler bu cevapta rol almaktadır (17). Sağlıklı immün sistemde CD4+ hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşan Th hücrelerinden Th1 ve Th2 arasında sayı ve görev bakımından bir denge söz konusudur. Aynı denge durumu Th17 ve Treg hücreleri arasında da vardır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde sigara, radyasyon, iyot yetersizliği, viral enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar ile artan hücrel kronik stres gibi faktörler sonucu bu dengenin bozulması otoimmün tiroid hastalıkları riskini artırmaktadır. Th1 ve Th17 hücrelerinin aşırı uyarılması otoimmün cevabın oluşmasında rol oynamaktadır (2,18). Th1 hücreleri, interlökin-1 (IL-1), IL-2 ile IFN- γ gibi proinflatuar sitokinler salgılamaktadır. Th17 hücrelerinin ise IL-17 ve IL-22 salınımı ile özellikle otoimmün mekanizmada rol oynadığı gösterilmiştir. Self tolerans yolağında yer alan Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5 salınımında rol oynamaktadır (18,19). Farelerle yapılan bir çalışmada D vitaminin CD4+ hücrelerinden Th1 ve Th17 farklılaşmasını

Tablo 1: Serum 25-Hidroksivitamin D Düzeylerine Göre D Vitamini Durumlarının Değerlendirilmesi (12)

Durum	Serum 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri (ng/ml)
Eksiklik	10-20
Yetersizlik	20-30
Normal	30-50
D Vitamini Intoksikasyonu	>100 + Hiperkalsemi (Hiperkalsüri ve parathormon supresyonu ile beraber)

azalttığı, bu farklılaşmayı Th2 lehine çevirerek immün toleransın gelişmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. D vitamini bu işlevini monosit ve dentrik hücrelerinin olgunlaşmasını geciktirerek T hücrelerine antijen sunumunu azaltmasıyla yaptığı gösterilmiştir (20). Ayrıca D vitamini CD4+ T hücrelerinin başka bir alt grubu olan Treg hücrelerinin aktivasyonunu artırmaktadır. Treg hücreleri antiinflamatuvar sitokin üretimini uyarak Th hücrelerinin oluşturduğu aşırı immün cevabın baskılanmasını sağlamaktadır (1,21). Böylece D vitamini immün sistemde proinflamatuvar yolların self tolerans sağlayan immün yollara çevrilmesine katkıda bulunarak otoimmün mekanizmada temel sorun olan vücudun kendi hücrelerine olan duyarlılığının artırılmasına ve Treg hücreler aracılığıyla da immün cevabın karşılanmasına yardımcı olmaktadır.

1.2.2. D Vitamini ve Otoimmün Tiroid Hastalıklarında İmmün Dışı Mekanizmalar

D vitamini ve OİTH ilişkisinde immün dışı faktörler de rol oynamaktadır. Bu faktörlerden biri de D vitamini reseptör (VDR) gen polimorfizmleridir. VDR'de 30'a yakın gen polimorfizmleri keşfedilmiştir. rs2228570(Fok1) ve rs7975232(Apa1), rs1544410 (Bsm1) ve rs731236(Taq1) en sık görülen VDR polimorfizmleridir. Fok1 ve Apa1, D vitamini emilimi ve konsantrasyonlarını etkilerken, Taq1 polimorfizmi VDR gen ekspresyonunu azaltmakta, Bsm1 ise inflamatuvar yollarda IFN- γ üretimini etkileyerek OİTH ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (22,23). Çin popülasyonu ile yapılan çalışmada VDR'de Fok1 gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi (HT) gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca VDR gen polimorfizmlerine ek olarak, D vitamini sentezinde görev alan 1 α -hidroksilaz enzimini kodlayan CYP27B1 gen polimorfizmi D vitamini sentezini etkileyen diğer bir polimorfizmdir (25). Güteryüz ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, D vitamini yetersizliği olan Hashimoto hastaları ve sağlıklı bireylerde VDR gen polimorfizmleri incelenmiştir. Fok1 polimorfizmi için gruplar arasında fark bulunmazken, Taq1 polimorfizmi Hashimoto tiroidit hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26). VDR polimorfizmleri ve OİTH ilişkisini inceleyen meta analizlerinde farklı hastalık türünde ve toplumlarda sonuçlar değişmektedir. Zhou ve ark.(2009) çalışmasında, Bsm1 polimorfizminin Asya toplumlarında GH riskini artırdığı, Veneti ve ark.(2019) çalışmasında ise Bsm1 polimorfizminin Asya toplumlarında GH riskini azalttığı belirlenmiştir (27,28). D vitamini ile ilgili yapılan meta analiz çalışmalarında popülasyonun

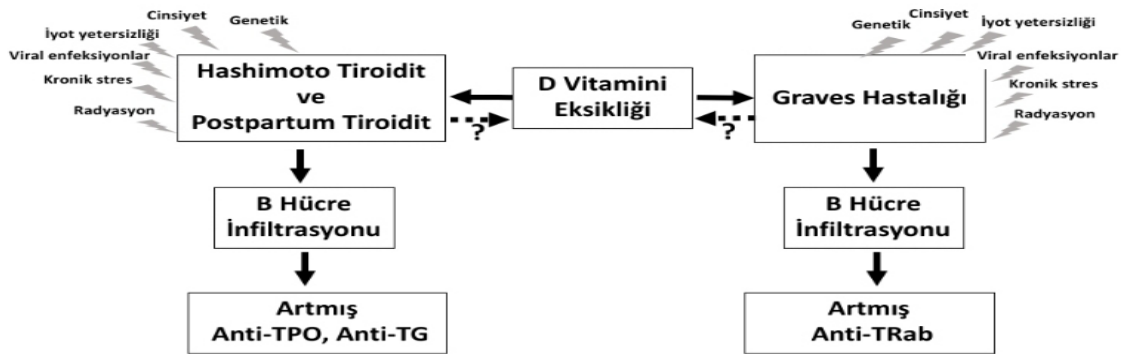
heterojen olmaması gerektiği vurgulanmıştır. Postmenopoz dönemde kadınlarda OİTH prevalansındaki artış endokrin sistemde değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Postmenopoz dönemde estradiol düzeylerindeki düşüş D vitamini bağlayıcı proteinin azaltmıştır. Bu durum D vitamini dokulara taşınmasını azaltarak eksiklik riskini artırabilir. Genetik yatkınlığı olan postmenopoz dönemdeki kadın bireylerde otoimmün tiroid hastalıkları riskini artırabilir (29).

D vitamini yetersizlik ya da eksiklik düzeylerinin artmış OİTH riski ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra otoimmün tiroid hastalığı varlığının da D vitamini eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde bulunabilecek viral enfeksiyonlar, hücrelerde VDR hasarına ve disfonksiyonuna sebep olarak hücrelerin D vitamini yararlanımını ve kullanımını azaltabilir (30). D vitamini eksikliği ve OİTH üzerine rolü Şekil 1'de verilmiştir (1). Bu faktörlere ek olarak HT'de bazal metabolizma hızındaki değişiklikler sonucu yağ kütlelerinde artış belirlenmiştir. Artmış yağ kütleleri, D vitamini yağ dokusunda daha fazla depolanmasına ve serum D vitamini düzeylerinde düşüklüğe sebep olabilir. T3 ve T4, kemik gelişimini, mineralizasyonunu etkilemektedir. Hipertiroidizmde kemik döngüsünün kısaldığı kemik mineral yoğunluğunun azaldığı görülmüştür. Graves Hastalığında D vitamini eksiklik riskinin de artmasıyla osteoporoz ve kırık riski artabilir (31). Ayrıca otoimmün tiroid hastalıklarının tedavisinde kortikosteroid kullanımı da intestinal kalsiyum emilimini azaltıp renal atımı artırdığı için D vitamini eksiklik riskinin artmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (32).

1.3. D Vitamini ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları ile İlişkisi

1.3.1. D Vitamini ve Hashimoto Tiroidit

Hashimoto tiroidit (HT), tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (TG) karşı üretilen antikorlar olan tiroit peroksidaz antikorları (Anti-TPO) ve/veya tiroglobulin antikorları (Anti-TG) yüksekliği ile karakterizedir. Antikor yüksekliği sonucu tiroitlerin hasarı ve Triiodotironin(T3), Tiroksin (T4) yetersizliği, Tiroid stimüle edici hormon (TSH) yüksekliği ile karakterizedir. Yetişkinlerde insidans kadınlarda yılda 1000'de 3,5 ve erkeklerde ise 1000'de 0,8 olduğu tahmin edilmektedir. HT, global hipotiroidizm vakalarının %20-30'unu oluşturmaktadır. Semptomları arasında T3,T4 yetersizliğine bağlı en yaygın olarak cilt kuruluğu, saç dökülmesi, konstipasyon, kilo artışı ve duygulu durum değişiklikleri bulunmaktadır(33).



Şekil 1: Otoimmün tiroid hastalıklarında D vitamini eksikliğinin rolü (1)

Kısaltmalar: Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz antikorları Anti-TRab: TSH reseptör antikorları. Anti-TG: Tiroglobulin antikorları

Yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda düşük D vitamini düzeyleri ile artmış HT riski arasında ilişki bulunmuştur (34-37). D vitamini eksikliği olan bireylerde yeterli D vitamini düzeylerine sahip kişilere göre HT görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (34,35). Ayrıca D vitamini eksiklik düzeyinin yetersizlik düzeylerine göre HT gelişimi ile daha ilişkili olduğu belirtilmiştir (36). 2020 yılında yayınlanan HT'li ve sağlıklı bireylerde D vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı 25 gözlemsel çalışmanın sistematik derleme ve meta analizinde D vitamini düzeylerinin HT grubunda daha düşük olduğu ve D vitamini eksiklik düzeyleri sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Bu çalışmaların yanı sıra 2020 yılında ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada farklı D vitamini düzeylerine sahip bireylerde tiroid hastalıkları sıklığı araştırılmış ve D vitamini düzeyleri ile HT görülme sıklığı arasında ilişki saptanmamıştır (38).

Müdahale çalışmalarının bazılarında D vitamini takviyesi ile anti-TPO ve/veya anti-TG düzeylerinde anlamlı azalma belirlenmiştir. Krysiaak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, HT tanılı 44 kadın birey hasta tercihine göre 6 ay boyunca 2000 IU/gün alan ve müdahale almayan iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmanın 6 ay sonunda serum D vitamini seviyelerinin anlamlı olarak arttığı, anti-TG ve anti-TPO azaldığı belirlenmiştir. Anti-TPO düzeylerinde daha belirgin bir azalma gözlenmiştir (39). Türkiye'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise 1 ay boyunca günlük 1000 IU kolekalsiferol müdahalesinin kontrol grubuna göre anti-TPO ve anti-TG antikorlarını anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir (40). Chahardoli ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada Levotiroksin tedavisi alan 40 HT tanılı kadın birey D vitamini ve plasebo alan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Müdahale grubunda 3 ay süresince haftalık 50.000 IU kolekalsiferol takviyesinin D vitamini ve kalsiyum düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı, anti-TG ve TSH düzeylerini ise anlamlı düzeyde azalttığı, anti-TPO düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (41). Başka bir çalışmada HT tedavisinde yaygın kullanılan Levotiroksin etken maddesinin D vitamini düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Kore'de Levotiroksin tedavisi alan 11,155 kadın bireyle yapılan kohort bir çalışmada, 150 µg/gün Levotiroksin alan grupta kırık riskinin, 51-100 µg/gün arası alan gruba kıyasla 1,56 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulurken, Levotiroksin dozunun olası etkisi açısından kemik mineral yoğunluğu düşüklüğüne sahip ve/veya postmenopoz dönemdeki kadınlarda D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin izlenmesi önerilmiştir (42). Tüm bu çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda özellikle D vitamini eksikliği görülen HT'li bireylerde D vitamini olumlu etkilerinin olabileceği görüşü artmaktadır. Ancak terapötik etki mekanizmalarının daha net anlaşılması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

1.3.2. D Vitamini ve Graves Hastalığı

Graves hastalığı (GH), hipertiroidizmle karakterize tiroid bezinin otoimmün hastalığıdır. Prevalansı %1-2 oranında değişmekle beraber kadınlarda prevalansı %2.7 ile daha yüksek seyretmektedir. Özellikle Th2 hücrelerinin aşırı uyarılması ile tiroid hücrelerine karşı antikor üretimi görülür, B lenfositlerinin tiroid dokusuna infiltrasyonu gelişir. TSH reseptör antikorlarının (Anti-TRab) reseptörlere zarar vermesi normalden düşük TSH, yüksek T3,T4 seviyelerine sebep olmaktadır. Anti-TRab antikorlarına artmış anti-TG ve/veya anti-TPO yüksekliği de eşlik edebilir.

Yüksek tansiyon, kilo ağırlığı kaybı, terleme, uykusuzluk, oftalmopati semptomları görülebilir (43). D vitamini immün hücrelerine etki etmesi GH ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan gözlemsel bir çalışmada yeni tanı GH'ye sahip kadınlarda düşük D vitamini konsantrasyonları ve tiroid bezi volümünde artış arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (44). Kadınlarda GH prevalansının daha yüksek olduğu da düşünüldüğünde diğer sağlık sorunlarının riskini de artırabileceği bildirilmiştir. T3 ve T4'ün kemik gelişimini ve mineralizasyonunu etkilediği belirtilmiştir (45). Hipertiroidizm durumu normal kemik döngü siklusunu kısaltıp ve kemik mineral yoğunluğunu azaltabilir. Bu nedenle GH ve D vitamini eksikliği bulunanlarda osteoporoz ve kırık riskinin arttığı belirlenmiştir (46). Özellikle hipertiroidizmli postmenopoz bireylerde D vitamini düzeylerinin belirli aralıklarla kontrol edilmesi önerilmektedir. Graves hastalığı olanlarda yapılan 26 vaka-kontrol ve kohort çalışmanın meta analizi sonucunda GH grubunda kontrol grubuna göre D vitamini eksikliği riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (47). Yapılan başka bir çalışmada (2017) 30 mg/gün metimazol alan 20 Graves hastası ve aynı doz metimazol tedavisine ek 3 ay süresince aylık 200.000 IU D vitamini alan 40 hastada hastalığın seyri karşılaştırılmıştır. Üç ay sonunda D vitamini takviyesi alan grupta tiroid hacmi anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve ekzoftalmi derecesinde ise düzelme saptanmıştır (48). Cho ve ark.(2020) çalışmasında Graves hastalığı ve D vitamini eksikliği olan 210 kişi anti-tiroid ilaç tedavisi kesildikten sonra en az bir yıl boyunca takip edilmiştir. İlaç tedavisi olmaksızın D vitamini takviyesi olarak yeterli D vitamini seviyelerine (10.6'dan 25.7 ng/ml'ye) ulaşan grup ile takviye almayan grup karşılaştırıldığında (ortalama 11.6 ng/ml) GH'nin tekrarlama oranı her iki grupta da benzer bulunmuş ancak hastalığın tekrar görülmesi ikinci grupta daha erken gelişmiştir (49).

1.3.3. D Vitamini ve Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit (PPT), doğum sonrası 12 ayda gelişen hipertiroidizm, hipotiroidizm veya her iki tabloya ait klinik bulguları içerebilen tiroit disfonksiyonu olarak tanımlanır. Hastalık başlangıcında ilk 3 ay hipertiroidizm, 3.-6. aylar aralığında hipotiroid gözlenmiştir. Bu hastaların yaklaşık %75'i geri döndürülebilir, diğer hastalarda ise hipotiroid şeklinde devam etmektedir. Prevalansı bölgelere göre %1-5 arasında değişmektedir (50). D vitamini ve PPT ilişkisini inceleyen 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, D vitamini yetersizliği veya eksikliği görülen, emzirmeyen levotiroksin tedavisi alan kadın bireylere sırasıyla 2000 IU/gün ve 4000 IU/gün kolekalsiferol verilmiştir. Çalışma sonucunda kolekalsiferol müdahalesi yapılan gruplarda anti-TPO antikorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir. Çalışma sonucunda D vitamini desteğinin, Levotiroksin ile tedavi edilen PPT'li kadınlarda hastalığın seyrini olumlu etkileyebileceği belirtilmiştir (51).

2. Sonuç ve Öneriler

Otoimmün tiroid hastalıklarında D vitamini eksikliği durumunda, immün modülasyon rolünün azaldığı bildirilmiştir. D vitamini eksikliği bulunan ve OITH için genetik yatkınlığı olan bireylerde, D vitamini hastalığa karşı koruyucu etkileri görülmeyebilir. Kadınlarda otoimmün tiroid hastalıklarının daha sık görülme sebeplerinden en önemlisi östrojen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östrojen düzeyinin azalmasıyla D vitamini bağlayıcı proteinin azaldığı ve buna bağlı olarak

kemik mineral yoğunluğunun da etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca, yüksek doz tiroid hormon tedavisinin kemik döngüsünü kısıtladığı belirtilmektedir. Bu nedenle özellikle postmenopoz döneminde OİTH tanısı olan kadınlarda D vitamini ve kalsiyum düzeyleri kontrol edilmeli, D vitamini eksiklik düzeylerinin yaratabileceği olumsuz etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde D vitamini ve OİTH ilişkisinde yapılan kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler sebep-sonuç ilişkisini kurmak için yeterli değildir. Sebep-sonuç ilişkisini yetersiz kılan önemli bir parametre de hastalığa sahip bireylerde VDR ekspresyonunun ve D vitamini sentezini etkileyen polimorfizmlerin görülebmesidir. Bu da D vitamini eksikliği mi otoimmün tiroit hastalıkları için bir risk faktörü yoksa hastalık varlığı mı D vitamini eksiklik riskini artırıyor sorularını beraberinde getirmektedir. Bu nedenle D vitamini ve OİTH ilişkisine dair yapılacak kapsamlı çalışmalarda etnik köken, soy geçmişte hastalık öyküsünün bulunma durumu, coğrafi faktörler ve giyim tarzı gibi heterojenite yaratabilecek pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Alana Katkı

Bu derleme makalede D vitamininin otoimmün tiroid hastalıkları sınıfına dahil edilen hashimoto tiroidit, graves hastalığı ve postpartum tiroidit üzerine rolleri güncel çalışmalar ile açıklanmıştır. Ayrıca D vitamininin otoimmün tiroid hastalıklarında etki ettiği olası mekanizmalara yer verilmiştir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: YÖ, AY; **Tasarım:** YÖ, AY; **Denetleme:** AY; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** YÖ; **Analiz/Yorum:** YÖ, AY; **Literatür Taraması:** YÖ; **Makale Yazımı:** YÖ, AY; **Eleştirel İnceleme:** AY.

Kaynaklar

1. Mele, C., Caputo, M., Biscaglia, A., Samà, M. T., Zavattaro, M., Aimaretti, G., & Marzullo, P. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*, 2020;12(5), 1444. <https://doi.org/10.3390/nu12051444>
2. Anaya, J. M., Shoenfeld, Y., Rojas-Villarraga, A., Levy, R. A., & Cervera, R. Autoimmunity: from bench to bedside. *Autoimmun Throid Disorders*. El Rosario University Press. 2013. PMID: 29087650
3. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(2), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
4. Mazokopakis, E. E., Papadomanolaki, M. G., Tsekouras, K. C., Evangelopoulos, A. D., Kotsiris, D. A., & Tzortzinis, A. A. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18(3), 222-7. PMID: 26637501
5. Gallo, D., Mortara, L., Gariboldi, M. B., Cattaneo, S. A. M., Rosetti, S., Gentile, L., ... & Bartalena, L. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: A narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2019; 1-17. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01123-5>
6. Murdaca, G., Tonacci, A., Negrini, S., Greco, M., Borro, M., Puppo, F., & Gangemi, S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(9), 102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>

7. Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J. Vitamin D status in Bulgaria winter data. *Arch Osteoporos*. 2013; 8: 133. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0133-4>

8. Bikle, D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol*. 2014; 21,319-329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>

9. Nettore, I.C.; Albano, L.; Ungaro, P.; Colao, A.; Macchia, P.E. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev. Endocr.Metab. Disord*. 2017; 18, 347-354. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9406-3>

10. Bishop, E., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 2020; e10405. <https://doi.org/10.1002/jbmr.10405>

11. Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., & Rudenka, E. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>

12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu.[İnternet].2020. Erişim Tarihi: 15.03.2021. Erişim Linki: https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/202101041431052021tbl_kilavuzada2d60e_b.pdf

13. Skrobot, A., Demkow, U., & Wachowska, M. Immunomodulatory role of vitamin D: a review. In *Current Trends in Immunity and Respiratory Infections*. 2018; 13-23. https://doi.org/10.1007/5584_2018_246

14. Wang, T.T.; Nestel, F.P.; Bourdeau, V.; Nagai, Y.; Wang, Q.; Liao, J.; Tavera-Mendoza, L.; Lin, R.; Hanrahan, J.W.; Mader, S.; et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol*. 2004; 173, 2909-2912. <https://doi.org/10.3390/nu7042485>

15. Audiger, C., Rahman, M. J., Yun, T. J., Tarbell, K. V., & Lesage, S. The importance of dendritic cells in maintaining immune tolerance. *J. Immunol*. 2017; 198(6), 2223-2231. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601629>

16. Bivona, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Public Health*. 2018; 43(3), 331. <https://doi.org/10.5114/ceji.2018.80053>

17. Rydzewska, M., Jaromin, M., Pasierowska, I. E., Stożek, K., & Bossowski, A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res*. 2018; 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>

18. Miteva, M. Z., Nonchev, B. I., Orbetzova, M. M., & Stoencheva, S. D. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Diseases-a Review. *Folia Med*. 2020; 62, 223. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e47794>

19. Luty, J., Ruckemann-Dziurdzińska, K., Witkowski, J. M., & Bryl, E. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease-Complex interplay between cells and cytokines. *Cytokine*. 2019; 116, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.01.003>

20. Ferreira, G.B.; Gysemans, C.A.; Demengeot, J.; Da Cunha, J.P.M.C.M.; Vanherwegen, A.-S.; Overbergh, L.; Van Belle, T.L.; Pauwels, F.; Verstuyf, A.; Korf, H.; et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Promotes Tolerogenic Dendritic Cells with Functional Migratory Properties in NOD Mice. *J. Immunol*. 2014, 192, 4210-4220. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302350>

21. Kim, D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9), 1949. <https://doi.org/10.3390/ijms18091949>

22. van Etten, E.; Verlinden, L.; Giulietti, A.; Ramos-Lopez, E.; Branisteau, D.D.; Ferreira, G.B.; Overbergh, L.; Verstuyf, A.; Bouillon, R.; Roep, B.O.; et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: Functional impact on the immune system. *Eur. J. Immunol*. 2007; 37, 395-405. <https://doi.org/10.1002/eji.200636043>

23. Gao, X.R.; Yu, Y.G. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int. J. Endocrinol*. 2018; 2846943. <https://doi.org/10.1155/2018/2846943>

24. Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal.* 2006; 20: 109- 12. <https://doi.org/10.1002/jcla.20110>
25. Xiaoxi Ma, Zhiguo Xie, Jiabi Qin, Shuoming Luo, Zhiguang Zhou, Association of Vitamin D Pathway Gene CYP27B1 and CYP2R1 Polymorphisms with Autoimmune Endocrine Disorders: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11), 3575–3587. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa525>
26. Guleryuz, B., Akin, F., Tunc Ata, M., Mergen Dalyanoglu, M., & Turgut, S. Vitamin-D receptor (VDR) gene polymorphisms (TaqI, FokI) in Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis: relationship to the levels of Vit-D and cytokines. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016; 16(2),131-139. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160728092613>.
27. Zhou, H.; Xu, C.; Gu, M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: A meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2009; 70, 938–945. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03413.x>
28. Veneti, S.; Anagnostis, P.; Adamidou, F.; Artzouchaltzi, A.-M.; Boboridis, K.; Kita, M. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019; 65, 244–251. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01902-3>
29. Pop, L. C., Shapses, S. A., Chang, B., Sun, W., & Wang, X. Vitamin D-binding protein in healthy pre-and postmenopausal women: relationship with estradiol concentrations. *Endocr Pract.* 2015; 21(8), 936-942. <https://doi.org/10.4158/EP15623.OR>
30. Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle?. *Nutrients.* 2020; 12(9), 2791. <https://doi.org/10.3390/nu12092791>
31. Kimball, S. M., & Holick, M. F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11), 1514-1518. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00706-3>
32. Sencar, M.E., Calapkulu, M., Sakiz, D. et al. An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci Rep.* 2019; 9, 16899. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53475-w>
33. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., ... & Antonelli, A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6), 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>.
34. Nalbant A, Gokosmanoglu F, Cinemre H, Varim C, Kaya T, Ergenc H. The relation between serum vitamin D levels and Hashimoto thyroiditis in women. *Kuwait Med J.* 2017; 49:223–226.
35. Rezaee H, Najafipour F, Ranjdoust F, Sadra V, Hamishekar H, Najafipour M, Zareizadeh J, Janipour M. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Int J Adv Biotechnol Res.* 2017; 8:890–895.
36. Mackawy, A.M.; Al-Ayed, B.M.; Al-Rashidi, B.M. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int. J. Health Sci.* 2013;7, 267–275. <https://doi.org/10.12816/0006054>
37. Stefanic M., & Tokic S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur J Nutr.* 2020; 59(3), 859-872. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01991-w>
38. Bayrak İ. Farklı D Vitamini Düzeylerinde Tiroid Hastalıkları Sıklığının Belirlenmesi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı;2020. [Erişim tarihi: 08.03.2020]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/DotyKRdYv1JKlduwE1KjW5SuOSeqNwJ11CU0Zq9T0dCAQAXEWel9>
39. Krysiak, R.; Szkrobka, W.; Okopie n, B. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017; 125, 229–233. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.214> .
40. Simsek, Y.; Cakir, I.; Yetmis, M.; Dizdar, O.S.; Baspinar, O.; Gokay, F. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J. Res. Med. Sci.* 2016; 21, 85. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.192501>
41. Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A. A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A. Z., & Azizi, F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-TG Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, Randomized clinical trial. *Hormone and Metabolic Research,* 2019; 51(05), 296-301. <https://doi.org/10.1055/a-0856-1044>
42. Ko, Y. J., Kim, J. Y., Lee, J., Song, H. J., Kim, J. Y., Choi, N. K., & Park, B. J. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *J Prev Med Public Health.* 2014; 47(1), 36. <https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.1.36>
43. Wemeau, J. L., Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *In Ann Endocrinol.* 2018;79(6),599-607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
44. Yasuda, T.; Okamoto, Y.; Hamada, N.; Miyashita, K.; Takahara, M.; Sakamoto, F.; Miyatsuka, T.; Kitamura, T.; Katakami, N.; Kawamori, D.; et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine.* 2012, 42, 739–741. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9679-y>.
45. Dhanwal, D. K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab.,* 2011;15(2), 107. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83339>
46. Jyotsna, V. P., Sahoo, A., Ksh, S. A., Sreenivas, V., & Gupta, N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J Med Res.* 2012; 135(1), 36–41. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.93422> .
47. Xu, M.Y.; Cao, B.; Yin, J.; Wang, D.F.; Chen, K.L.; Lu, Q.B. Vitamin D and Graves' disease: A meta-analysis update. *Nutrients.* 2015; 7, 3813–3827. <https://doi.org/10.3390/nu7053813>
48. Sheriba, N. A., Elewa, A. A., Mahdy, M. M., El Din, A. M. B., Ibrahim, N. A., Marawan, D. A., & Abd El Moneim, T. M. Effect of vitamin D3 in treating hyperthyroidism in patients with graves' disease. *Egypt J Intern Med.* 2017; 29(2), 64. https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_10_17
49. Cho, Y.Y.; Chung, Y.J. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci. Rep.*2020; 10, 16. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55107-9>
50. Nguyen, C. T., & Mestman, J. H. Postpartum thyroiditis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2019; 62(2), 359-364. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000430>
51. Krysiak, R.; Kowalcze, K.; Okopien, B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in non-lactating women with postpartum thyroiditis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016; 70, 637–639. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.214>